

Disciplina de fiziologie (cond.: șef de lucrări dr. M. Sabău) a  
I.M.F. din Tirgu-Mureș

**CERCETĂRI PRIVIND MODIFICĂRILE POTENȚIALELOR  
TRANSMEMBRANARE ALE FIBREI MIOCARDICE SUB INFLUENȚA  
INTINDERII LA DIFERITE SPECII DE MAMIFERE  
(COBAI, HAMSTERI, IEPURI)**

Gh. Arsenescu, Gh. Bărbat, Veronica Avrigeanu, M. Sabău

Este bine cunoscut faptul că întinderea fibrei miocardice duce la creșterea forței de contracție a acesteia, creștere ce este paralelă cu gradul întinderii pînă la atingerea unei lungimi maxime optime. Creșterea forței de contracție în aceste condiții se datorește probabil eliberării locale de catecolamine și/sau creșterii cantității de  $Ca^{2+}$  intracelular.

Cercetările noastre anterioare (Arsenescu, 1967, 1968, 1972, 1974, 1981, 1984) efectuate pe ventriculul de broască și mușchiul papilar de șobolan, au arătat că întinderea se însoțește și de unele modificări ale potențialelor de repaus (PR) și de acțiune (PA) intracelulare care ar putea explica creșterea forței de contracție.

Din punct de vedere structural și funcțional miocardul ventricular la broască și la șobolan prezintă unele particularități (lipsa reticulului sarcoplasmic la broască, lipsa platoului PA la șobolan) care limitează posibilitățile de interpretare mai ales în ceea ce privește posibilul rol al ionilor de  $Ca^{2+}$ .

Utilizarea pe scară tot mai largă a blocanților canalelor lente de  $Ca^{2+}$  în terapeutică a afecțiunilor cardiovasculare face necesară cunoașterea mai bună a fenomenelor ce au loc la nivelul celulei miocardice în astfel de condiții, în care distensia cavitaților cardice și deci întinderea fibrelor miocardice este deseori manifestă.

*Material și metodă*

Am înregistrat potențialele intracelulare (PR și PA) cu microelectrozi simultan cu mecanogramele izometrice, pe mușchi papilari obținuți de la 10 cobai, 9 hamsteri și 9 iepuri. După o inițială perioadă de echilibrare de 30' am realizat primele înregistrări la lungimea de repaus ( $L_0$ ) și apoi după întinderea gradată pînă la lungimea maximală ( $L_{max}$ ).

Am măsurat de fiecare dată amplitudinea PR și PA ca și durata PA la 25,50,70 și 90% din amplitudinea PA, iar pentru mecanograme am mă-

surat durată totală (DT), durată fazei ascendente sau timpul atingerii amplitudinii maxime (FA), amplitudinea sau forța contracției (A) exprimată în g/mm<sup>2</sup> secțiune, ca și viteza de contracție (+V) și de relaxare (—V) în g/mm<sup>2</sup>/s.

Datele obținute au fost prelucrate statistic utilizând testul t-Student.

### Rezultate

Rezultatele globale sint redade în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Modificările amplitudinii PR și PA, a duratei PA la 25, 50, 75 și 90% din amplitudinea PA ca și a amplitudinii (A), duratei totale (DT), duratei fazei ascendente (FA), vitezei de contracție (+V) și relaxare (—V) a mecanogramei mușchilor papilari la cobai, hamsteri și iepuri la lungimea inițială (Lo) și lungimea maximală (Lmax)

		Cobai	Hamsteri	Iepuri
PR	Lo	78,93	53,96	83,58
mv	Lmax	73*	48,72	79,41
PA	Lo	90,93	69,07	96,53
mv	Lmax	88,76	64,75	91,78
Durata				
PA 25%	Lo	208,25	25,56	122,22
ms	Lmax	199,50	21,11	110,56
Durata				
PA 50%	Lo	278,25	78,89	156,67
ms	Lmax	286	66,67	147,78
Durata				
PA 75%	Lo	306,25	130	173,33
ms	Lmax	312	127,78	168,33
Durata				
PA 90%	Lo	322,75	165,56	185
ms	Lmax	332,50	176,67	180
A	Lo	0,083	0,453	0,035
g/mm <sup>2</sup>	Lmax	0,084	0,825*	0,051
DT	Lo	700	328,89	315,56
ms	Lmax	635,50	294,44	293,33
FA	Lo	258,50	97,78	142,22
ms	Lmax	220*	85,56	130
+V				
g/mm <sup>2</sup> /s	Lo	48.10 <sup>-5</sup>	57.10 <sup>-4</sup>	39.10 <sup>-5</sup>
ms	Lmax	53.10 <sup>-5</sup>	106.10 <sup>-4</sup> *	62.10 <sup>-5</sup> *
—V				
g/mm <sup>2</sup> /s	Lo	33.10 <sup>-5</sup>	41.10 <sup>-4</sup>	37.10 <sup>-5</sup>
ms	Lmax	34.10 <sup>-5</sup>	63.10 <sup>-4</sup> *	50.10 <sup>-5</sup>

\* p < 0,05

Am putut constata concomitent cu creșterea forței și vitezei de contracție în urma întinderii, la toate speciile de animale utilizate, o ușoară scădere a PR. În privința PA, la hamsteri și iepuri se constată o scădere, în timp ce la cobai o ușoară creștere. Durata PA prezintă o scădere la hamsteri și iepuri și o ușoară creștere la cobai, dar fără o modificare semnificativă a platoului acestora.

Se ridică problema care sînt fenomenele la nivel celular responsabile de modificările PR și PA și ce legătură au acestea cu creșterea forței de contracție realizată de întindere.

Scăderea PR ca urmare a întinderii miocardului a fost observată încă în anii '60 de Hoffman și Cranefield (1960) și Deck (1963). Aceasta se produce probabil datorită modificării permeabilității membranei celulare pentru  $\text{Na}^+$  și  $\text{K}^+$ . În acest proces este posibil să fie implicate și catecolaminele eliberate local, deși ele nu par a avea un rol esențial (Lu, 1967).

Faptul că apar modificări ale platoului PA (faza 2) la cobai la care acest platou există și nu la șobolani, iepuri sau hamsteri la care aspectul PA este mult diferit, sugerează rolul pe care l-ar avea  $\text{Ca}^{2+}$ .

Acest fapt este susținut de observația noastră mai veche (Arsenescu, 1968) că înderalul poate împiedica creșterea forței de contracție indusă de noradrenalină sau distensie. Acest fenomen poate fi însă înlăturat prin adăugarea de soluții hipercalcice.

Se pune problema dacă modificările fenomenelor electrice și mecanice se datorează unei creșteri a pătrunderii  $\text{Ca}^{2+}$  în faza a 2-a a PA sau scăderii ieșirii  $\text{Ca}^{2+}$  în faza a 4-a a PA.

Într-o lucrare anterioară (Arsenescu, 1987) am arătat că nici propanololul nici verapamilul nu influențează amplitudinea PR și PA obținute pe mușchiul papilar de șobolan supus întinderii, deși amplitudinea și viteza de contracție au scăzut. Aceasta se explică prin influențele mai puțin marcate ale acestor substanțe asupra mișcărilor  $\text{Na}^+$  prin canalele rapide sau asupra schimbului  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ . Ambele substanțe reduc însă durata PA (mai ales a fazei a 2-a), efectul verapamilului fiind mai pronunțat. Scăderea concomitentă a duratei platoului PA ar putea fi legată de reducerea disponibilității  $\text{Ca}^{2+}$  la nivelul miofibrilelor, urmată de scăderea forței de contracție.

Beta-blocanții ar realiza acest lucru prin scăderea numărului canalelor de  $\text{Ca}^{2+}$  iar antagoniștii  $\text{Ca}^{2+}$  prin blocarea acestor canale (Schwartz 1982, Katz 1983, Matlib 1983). Nu este exclusă nici blocarea eliberării  $\text{Ca}^{2+}$  la nivel mitocondrial sau în reticulul sarcoplasmic (Herbette 1983).

Dar, curentul de  $\text{Ca}^{2+}$  este de asemenea dependent de concentrația sa intracelulară. Astfel, dacă se injectează  $\text{Ca}^{2+}$  în celula miocardică ventriculară, durata PA se scurtează, se produce o depolarizare tranzitorie și în final PA dispăre (Brown și Yatani 1986).

Distensia gradată pînă la  $L_{\text{max}}$ , așa cum am realizat-o noi, ar fi putut duce la o acumulare intracelulară de  $\text{Ca}^{2+}$  care să fie responsabilă de modificările PR și PA observate concomitent cu creșterea forței de contracție. Această acumulare ar fi posibil să se producă mai ales prin împiedicarea ieșirii  $\text{Ca}^{2+}$  și mai puțin prin intrarea crescută în faza a 2-a a PA, deoarece nu se observă modificări importante ale acestei faze sub influența întinderii.

Interrelația dintre efectele distensiei,  $\text{Ca}^{2+}$  și a catecolaminelor asupra fenomenelor electrice celulare miocardice se dovedește deosebit de complexă, elucidarea ei necesitînd noi modele experimentale.

1. Arsenescu Gh., Sabău M., Coman M., Szöcs G.: Rev. med. Tg.-Mureș) 1957, 13, 3—4, 256; 2. Arsenescu Gh., Sabău M., Tamburlini S., Iazigian A.: Al XXIV-lea Congr. Intern. Fiziol. Washington, 1968, Rez. com. vol. 7/55; 3. Arsenescu Gh., Sabău M., Iazigian Ana, Ilca M., Ștefăniță P., Nicolaescu I., Arsenescu Ileana: Al IV-lea Congres Intern. Biofizică, Moscova, 1972, Rez. com. 325; 4. Arsenescu Gh., Ștefăniță P., Avrigeanu Veronica, Șerb Ana, Sabău M.: Al XI-lea Simpozion Național de Biofizică, Tg.-Mureș, 1974, rez. com., 13; 5. Arsenescu Gh., Sabău M., Avrigeanu Veronica, Bărbat Gh., Totoianu I., Arsenescu Ileana, Horváth Maria: Rev. Roum. Physiol., 1981, 18, 4, 265; 6. Arsenescu Gh., Sabău M., Bărbat Gh., Avrigeanu Veronica: Al XI-lea Congres de Electrocardiol., Caen, 1984, rez. com., 253; 7. Arsenescu Gh., Bărbat Gh., Avrigeanu Veronica, Sabău M.: Acțiunea antagoniștilor  $Ca^{2+}$  și a beta-blocanților asupra fenomenelor electrice și mecanice ale mușchiului papilar de șobolan. Rev. med. Tg.-Mureș (sub tipar); 8. Brown A., Yatani A.: Ca and Na channels in the heart in The heart and cardiovascular system Ed. H. Fozzard, Raven Press, N.Y. 1986 — extras; 9. Deck K.: Pflügers Arch. ges. Physiol., 1963, 278, 13—14; 10. Herbette L., Katz A. M., Sturtevant J. M.: Mol. Pharm., 1983, 24, 259; 11. Hoffman B., Kranefield P.: Electrophysiology of the heart, McGraw-Hill, New York, 1960; 12. Katz A. M.: J. of card. med. 1983, 8, 4, 435; 13. Lu H., Lang G., Brooks Ch. M. C.: Factors controlling activity of pacemaker cells in the mammalian sinoatrial node. In Electrophysiology and ultrastructure of the hearth, Ed. T. Sano, V. Mizuhira, K. Matsuda, Bunkodo C., Tokyo, 1967, 117; 14. Matlib M. A., Schwartz A.: Action of calcium slow channel inhibitors on cardiac and vascular smooth muscle membranes. In Calcium antagonists, Ed. by Sperelakis N. and Caulfield J. B., Martinus Nijhoff Publishing, 1983, 77; 15. Schwartz A.: Annals of the New York Academy of Sciences, 1982, 183.

Gh. Arsenescu, Gh. Bărbat, Veronica Avrigeanu, M. Sabău

#### RESEARCHES ON THE MODIFICATIONS OF TRANSMEMBRANE POTENTIALS OF MYOCARDIAL FIBRES UNDER THE INFLUENCE OF EXTENSION IN VARIOUS SPECIES OF MAMMALS (GUINEA-PIG, HAMSTER, RABBIT)

The authors recorded the resting potentials (RP) and the action potentials (AP) simultaneously with the mechanogram of papillary muscles in 10 guinea-pigs, 9 hamsters and 9 rabbits before and after the extension to the maximal length. A slight decrease of RP concomitantly with the increase of the force of contraction was pointed out. The duration of AP decreased in hamsters and rabbits, and it showed a slight increase in guinea-pigs, but without important modifications of the AP plateau. The extension modifies  $Na^+$  and  $K^+$  movements through the membrane to a smaller extent, whereas it reduces  $Ca^{2+}$  outgoing, which might account for the minor changes of electric potentials in the presence of the increase of contraction amplitude.